

---

## Technischer Prozess sowie Anlage zur Herstellung von Koazervatkapseln

---

### **Beschreibung**

Die Erfindung bezieht sich auf einen Prozess und auf die entsprechende Anlage zur Herstellung von Mikrokapseln im großtechnischen Maßstab, für den Einsatz in der Lebensmitteltechnik, der Biotechnologie, der chemischen und/oder pharmazeutischen Industrie sowie der Medizin. Diese Kapseln werden in einem sogenannten Koazervat-Verfahren hergestellt. Sie können sowohl leblose Zusätze wie z. B. Feststoffe, Flüssigkeiten usw. enthalten aber auch lebende Zellen oder Mikroorganismen wie beispielsweise Bakterien.

In der technologischen Praxis aber auch in der Medizin ist es häufig erforderlich, Feststoffe, oder Flüssigkeiten aber auch lebende Zusätze wie beispielsweise Bakterien zu immobilisieren. Dies kann aus rein wirtschaftlichen Gründen erfolgen, weil auf diese Weise teure Wirkstoffe wiedergewonnen werden können, es kann aber auch prozesstechnisch bedingt sein, weil man dadurch empfindliche Zusätze vor dem umgebenden Medium schützen kann.

Beispielsweise kommt es in der Lebensmitteltechnik vor, dass einigen Produkten sauerstoff- und/oder feuchtigkeitsempfindliche Stoffe zugesetzt werden. Wenn man diese Zusätze nicht vor dem in der Regel sauerstoffreichen und/oder feuchten Umgebungsmedium schützt, werden sie oxydiert wodurch sich die Haltbarkeit der Produkte erheblich reduziert. Derartige Zusätze können z. B. künstliche Aromen oder auch Feststoffe wie Eisen, Füllstoffe, lebende Bakterien usw. sein. Um zu gewährleisten, dass diese Zusätze bis zum Ende der Haltbarkeitsfrist der Lebensmittel den Vorgaben entsprechen, wird entweder die Frist relativ kurz gewählt oder die Stoffe in entsprechend höheren Dosierungen eingesetzt.

In anderen Fällen ist es beispielsweise erforderlich Stoffe in Medien einzusetzen, mit denen sie reagieren, was zu deren Zerstörung führen würde. Daher ist es wünschenswert, diese Stoffe zeitversetzt, d. h. erst unmittelbar vor der Anwendung mit den Umgebungsmedien in Kontakt zu bringen um so ihre maxima-

le Effizienz zu gewährleisten. Derartige Zusätze können beispielsweise in Kosmetika enthaltene Wirkstoffe sein, die ihre Wirkung erst bei Hautkontakt entfalten, es könne aber auch Aromen sein, die erst beim Zerkauen der Lebensmittel freigesetzt werden.

Um Zellen, Enzyme oder auch andere Substanzen verkapseln zu können werden sie in der Regel einer flüssigen, zumeist wasserlöslichen Grundsubstanz beigemischt, die dann durch geeignete Vorrichtungen vertropft wird. Die gebildeten Tropfen werden ausgehärtet und schließen den in ihnen gelösten oder suspendierten Stoff oder die Zellen mit ein. Dies kann entweder durch ein Vernetzen in einem Fällbad oder durch Änderung physikalischer Parameter wie z. B. Temperatur erfolgen. Die so gebildeten Kügelchen können anschließend beschichtet werden was eine Reihe weiterer Vorteile In Bezug auf Lagerfähigkeit oder Permeabilität und Stabilität der Kügelchen bietet. Da jedoch der erste Schritt, d.h. das Vertropfen der Grundsubstanz normalerweise mit Hilfe von Düsensystemen erfolgt ist es sehr schwierig auf diesem Wege sehr kleine Kügelchen herzustellen.

Eine Alternative hierzu bieten Verfahren, die ohne Düsen auskommen. Hierzu zählt das sogenannte Koazervat-Verfahren. Nach dieser Methode erhält man sehr kleine Partikel ohne zusätzliche Membranhülle.

Dem Koazervat-Verfahren liegt folgende Überlegung zu Grunde: Durch die Kombination mindestens zweier geeigneter Biopolymere in Lösung kann es durch eine entsprechende Änderung der Reaktionsbedingungen zu einer Phasentrennung kommen. Dabei scheidet sich eine polymerreiche Phase, das Gel von einer polymerarmen Phase, dem Sol, ab. Dieser Vorgang wird als Koazervatbildung bezeichnet. Handelt es sich bei den Polymeren um Polyelektrolyte entgegengerichteter Ladung, spricht man von komplexer Koazervation.

Ein geeignetes Polymerpaar hierzu ist z.B. Gelatine/Gummi-Arabicum. Dieses wird eingesetzt, um Mikroverkapselungen von Duftstoffen, Farbstoffen oder Ölen vorzunehmen. Dazu wird das zu verkapselnde Material als hydrophobe Phase in der Lösung der Polymere emulgiert. Das sich bildende Koazervat scheidet sich auf den Öltröpfchen ab und bildet die gewünschten Kapseln mit

dem Öl als Kern. Durch eine günstige Wahl der Parameter, können dadurch Kapseln im Durchmesser bis hinunter zu wenigen Mikrometern erhalten werden.

Derzeit sind eine Reihe von Verfahren bekannt, die diesen Vorgang nutzen. Auch gibt es mehrere kommerziell erhältliche Produkte, die nach einem solchen Verfahren hergestellt werden. Am bekanntesten ist diesbezüglich das Durchschreibpapier. Hier werden kleine, tintengefüllte Kügelchen in einem Koazervat-Prozess erzeugt, die dann auf eine Folie aufgebracht werden. Durch Druck auf die Folie zerplatzen eine Reihe dieser Kügelchen und setzen die Tinte frei.

In der Fachliteratur gibt es zahlreiche Beispiele von Mikrokapseln die in einem Koazervat-Prozess hergestellt werden. So beschreibt beispielsweise die Offenlegungsschrift DE 196 44 343 A1 eine geschmacksneutrale Mikrokapsel mit einem Durchmesser von einigen  $\mu\text{m}$ , die in einem Emulsionsprozess hergestellt wird und die als Lebensmittel- oder Futterzusatz, sowie als Transportsystem für Arzneimittel dienen kann. Hier werden Öle oder in diesem Öl lösliche Stoffe in einem Grundstoff beispielsweise Alginat emulgiert und daraus in einem weiteren Emulsionsprozess 0,5 - 20  $\mu\text{m}$  große Kapseln geformt, die dann in der Lebensmittel- oder Pharmaindustrie eingesetzt werden können. Diese Kügelchen können aber aufgrund einer fehlenden zusätzlichen Beschichtung z. B. nicht in Citrat-haltigen Medien eingesetzt werden, da Citrat die Alginathülle dieser Kapseln zerstören würde. Auch ist hier kein technischer Prozess beschrieben, der eine großtechnische Herstellung der Kügelchen ermöglichen würde.

Die US Patentschrift Nr. 5,035,844 beschreibt eine Koazervat Prozess zur Herstellung druckempfindlicher Kopierpapiere. Hier wird eine Kombination aus Gelatine, Carboxymethylcellulose und ein zweites anionisches Polymer eingesetzt, wie z. B. ein Polymethylmethylether/Maleinanhydrid Kopolymer. Die Kapseln sind nicht für die Immobilisierung empfindlicher Materialien oder gar lebender Zusätze geeignet. Auch ist hier kein technischer Prozess zu deren Herstellung beschrieben.

Eine Koazervat-Methode zur Herstellung einer Licht- und Temperatur-stabilen Kapsel ist in der US Patentschrift 4,376,113 dargestellt. Hierbei kommen Gelatine, Gummi Arabicum Ethyl-Hydroxyethylcellulose zum Einsatz. Die Kapseln werden mit Glutardialdehyd gehärtet und können getrocknet werden. Auch diese Kapseln eignen sich kaum zur Immobilisierung empfindlicher oder lebender Zusätze. Auch ist der technische Prozess zu deren Herstellung nicht Gegenstand des Patents.

Der Großteil diese Verfahren bedient sich toxischer Stoffe oder sind von den Bedingungen her für biotechnologische Erzeugnisse oder gar Lebensmittel völlig ungeeignet. Auch werden die Kapseln keiner zusätzlichen Beschichtung unterzogen und technische Prozesse die beschichtete Koazervat-Kapseln zum Gegenstand haben sind nicht bekannt.

Ausgehend von dieser Sachlage liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren sowie die dazugehörige Anlage zu beschreiben, das es erstmals ermöglicht, Koazervat-Kapseln in großen Mengen, also großtechnisch herzustellen, die bei Bedarf im gleichen Prozess mit einer zusätzlich mehrlagiger Membranhülle versehen werden können.

Der erfindungsgemäße Herstellungsprozess gliedert sich in zwei Abschnitte, der Formgebung und der Beschichtung.

Während der Formgebung wird das zu verkapselnde Material in einem mit Wasser nicht mischbaren flüssigem Stoff beispielsweise ein Fett oder Öl suspendiert. Danach werden in einem Emulsionsprozess unter Zugabe von Stoffen wie Wasser, Gelatine, Alginat, Glycerin und einem Fällreagenz z.B. Calciumchlorid Partikel hergestellt, die in ihrem Inneren das zu verkapselnde Material enthalten.

Die Beschichtung der so entstandenen Gelpartikel erfolgt durch deren Eintauchen in die jeweiligen Beschichtungslösungen. Dies sind verdünnte wässrige Lösungen von Polymeren mit anionischen bzw. kationischen Gruppen wie z. B. Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenimin, Carbocymethylcellulose, Alginat, Polyacrylsäure usw. die auf der Kapseloberfläche sogenannte Polyelektro-

lytkomplex-Schichten bilden. Durch wiederholtes Eintauchen der Partikel in diese Lösungen werden, wie in P 43 12 970.6 beschrieben, mehrere Lagen der Kapselhülle gebildet. Um während der Beschichtung ein Verkleben der Kügelchen zu verhindern und somit eine optimale Membranausbildung zu gewährleisten, müssen diese in Schwebelage gehalten werden. Dies kann erfindungsgemäß durch Rühren mit speziellen Rührwerken, sogenannten Visco-Jet Rührern erfolgen, man kann aber auch die Beschichtungsreagenzien tangential, mit hoher Geschwindigkeit in den Reaktor einleiten, so dass ähnlich einem Hydrozyklon eine Bewegung der Flüssigkeit erreicht wird, die die Kapseln verwirbelt. Zusätzlich kann zwischendurch mit einem geeigneten Detergenz gewaschen werden. Die erforderlichen Beschichtungs- bzw. Waschlösungen befinden sich in Vorrattanks und können entweder gebrauchsfertig oder als Konzentrat vorliegen.

Der Herstellungsprozess läuft bei Temperaturen von 10° - 50° C und atmosphärischem Druck ab. Aus diesem Grund müssen einige der Gefäße, die im Prozess eingesetzt werden, über eine Temperiermöglichkeit verfügen.

Fig. 1 zeigt eine Variante eines Verfahrens sowie der dazugehörenden Anlagen zur großtechnischen Herstellung von Koazervat-Kapseln, die anschließend im gleichen Prozess mit einer mehrlagigen Hülle versehen werden können.

Natürlich sind auch weitere Varianten denkbar, wie beispielsweise eine Anlage, die mit einem Reaktor anstelle der hier dargestellten zwei auskommt.

Die Ausführung mit zwei Reaktoren zeichnet sich durch eine höhere Produktivität aus, da die Beschichtung der Kügelchen durchgeführt werden kann, während die Vertropfung der Flüssigkeit also die Formgebung weiterläuft.

Varianten mit einem Reaktor haben demzufolge eine geringere Produktivität, sind jedoch einfacher und vom apparativen Aufwand her günstiger auszuführen.

Der in Fig. 1 dargestellte technische Prozess gliedert sich in zwei Abschnitte: Die Herstellung unbeschichteter Partikel und die Beschichtung dieser Kügel-



chen. Je nach Bedarf können sowohl die unbeschichteten als auch die beschichteten Partikel verwendet und weiterverarbeitet werden. Der Prozess gestaltet sich wie folgt:

Das zu verkapselnde Material wird in einem ersten Schritt im Gefäß EG in eine mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit (beispielsweise ein Öl oder ein Fett) gelöst, suspendiert oder emulgiert. Verwendet man z. B. ein höher schmelzendes Fett, das erst erwärmt werden muss um flüssig zu werden, muss EG mit einer Heizvorrichtung oder einem Heizmantel ausgestattet werden. EG besitzt ein Rührwerk, das so konstruiert sein muss, dass damit sowohl Lösungen oder Suspensionen als auch Emulsionen erzeugt werden können.

Im Gefäß WG, das ebenfalls mit Heizvorrichtung und Rührwerk ausgestattet ist, wird eine Lösung bestehend aus Wasser, Gelatine und z.B. Glycerin bei einer Temperatur von ca. 50° - 60° C zubereitet. Diese Lösung wird anschließend über die Ventile V4, V5, und V7 mittels der Pumpe P2 in den Reaktor FR befördert. Die Lösung im Inneren des Reaktors FR wird mit dem Wärmetauscher WT1 und dem Mantel des Reaktors oder einer anderen Temperiertvorrichtung auf ca. 50° - 60° C gehalten.

Anschließend wird EG über die Ventile RV und BV mit Druckluft beaufschlagt. Durch Öffnen des Ventils V gelangt die Lösung, Suspension oder Emulsion als mit Wasser nicht mischbare Phase in den Reaktor FR. Mit Hilfe des Rührwerks R2 wird daraus im Reaktor FR eine neue Emulsion erzeugt unter Beibehaltung einer Temperatur von ca. 50° - 60° C. Über die Dosierpumpe P1 wird anschließend aus dem Gefäß A langsam eine Na-Alginatlösung dieser neuen Emulsion zudosiert.

In einem weiteren Schritt wird das Gemisch im Reaktor FR auf ca. 10° - 20° C abgekühlt und aus dem Gefäß FB über die Ventile V2, V5, V7 mit Hilfe der Pumpe P2 ein Fällreagenz beispielsweise eine wässrige Calciumchloridlösung dem in FR befindlichen Gemisch beigelegt. Dadurch werden die vorhin entstandenen Partikel gefällt und stabilisiert. Auf diese Weise erhält man Partikel die je nach Prozessparameter Durchmesser zwischen einigen µm bis hin zu ca. 1 mm haben können. Im Inneren der Partikel befindet sich das Öl (oder Fett

usw.), das den zu erkapselnden Stoff enthält. Außen sind die Kügelchen mit einer Ca-Alginat-Schicht überzogen. Auf diese Weise können sie anschließend bei Bedarf wie andere Ca-Alginat Partikel auch beschichtet werden.

Zum Spülen kann der Reaktor FR über die Ventile V5 und V7 über P2 mit Wasser befüllt werden. Dieses kann entweder durch Öffnen des Ventils KH1 oder durch Abpumpen mittels P2 über V6 und V3 aus FR wieder entfernt werden.

Nachdem die Kügelchen ausgehärtet sind, kann demnach der zweite Verfahrensschritt, die Beschichtung erfolgen. Gemäß der erfindungsgemäßen Ausführung geschieht dies durch Umspülen der Kapseln abwechselnd mit einer kationischen und einer anionischen, verdünnten Polymerlösung. Dazwischen sind Waschschriffe vorgesehen. Die Partikel werden jeweils einige Minuten den Lösungen ausgesetzt, die wieder in die Vorratsbehälter zurückgepumpt werden können. Wichtig ist, dass die Kapseln während des gesamten Vorgangs in einer Art Fließbett, also in Schwebe gehalten werden, so dass sich die Membran rundherum ausbilden kann. Dies kann mittels spezieller Rührwerke geschehen, und/oder wie in den vorliegenden Ausführungen eingezeichnet, durch tangenciales Einleiten der Lösungen mit relativ hoher Geschwindigkeit, die an der Rohraustrittsöffnung mehrere Meter pro Sekunde betragen soll. Über die entsprechenden Wärmetauscher WT2 können die Flüssigkeiten temperiert werden. Nach beendeter Beschichtung werden die fertigen Membrankapseln gewaschen und aus dem Reaktionsgefäß ausgespült. Anschließend kann ein Trocknungsschritt erfolgen wodurch den Kapseln das Wasser entzogen wird. Das gewählte Trocknungsverfahren wird maßgeblich vom in den Kapseln eingeschlossenen Material bestimmt.

In der in Fig. 1 dargestellten Ausführung wird das Material aus FR durch Öffnen des Ventils KH1 in den zweiten Reaktor, BTR geleitet. Hier werden die Partikel erst einmal gewaschen. Hierfür werden die Kügelchen durch Öffnen der Ventile KH2 und VT abdekantiert. BTR ist konisch ausgestaltet um diesen Dekantierprozess zu erleichtern. Alternativ kann die überschüssige Flüssigkeit über das Ventil V25 und V9 durch die Pumpe P4 abgepumpt werden. Das zum Waschen erforderliche DI-Wasser wird über das Ventil V8, V22, und V26 mit Hilfe der Pumpe P3 in den Reaktor BTR gepumpt. Das Waschwasser kann da-

nach wie vorhin beschrieben entweder abdekantiert oder abgepumpt werden. Das erste Beschichtungsreagenz, das Polykation 1 durch Öffnen des Ventils V11, V22, und V26 und durch Pumpen über die Pumpe P2 aus dem Vorratsgefäß PK1 in den Beschichtungsreaktor BTR befördert. Nach Erreichen eines entsprechenden Füllstandes in BTR kann durch Schließen von V22 und V23 und Öffnen von V24 und V26 die Lösung im Kreis zirkuliert werden. Durch Rühren mit dem Rührwerk R4 werden die Partikel bei allen Vorgängen in Schwebe gehalten. Nachdem die gebildeten Gelpartikel einige Minuten im Beschichtungsbad verbracht haben, wird die Lösung durch Schließen von V26 und Öffnen von V23 und V10 nach PK1 zurückgepumpt. Anschließend werden die Kügelchen durch Öffnen von V8, V22 und V26 mit DI-Wasser gewaschen, das durch Öffnen von V9, V25 mittels der Pumpe P4 wieder abgepumpt wird. Durch Schalten der entsprechenden Ventile wird danach in einem analogen Kreislauf der Reaktor BR mit der Detergenzlösung aus dem Vorratstank E gespült, und danach mit dem ersten Polyanion aus dem Behälter PA1, wonach 2-3 Waschschriffe folgen. Anschließend wird der Reaktor aus dem Gefäß PK2 mit der zweiten polykationischen Lösung versorgt, die dann auch wieder da hin zurückgepumpt wird. Dieser Prozessablauf wird so lange in gleicher Weise mit den entsprechenden Reagenzien aus den Vorratsbehältern PA2 (zweites Polyanion) bzw. PAS (drittes Polyanion) wiederholt bis die gewünschte Membran aufgebaut ist. Danach werden die Membrankapseln durch Öffnen des Kugelhahns KH2 und entsprechender Stellung der Ventils VT aus dem Reaktor gespült.

Die so erhaltenen Kügelchen können nachher einem Trockenschritt zugeführt werden. Sehr gute Ergebnisse wurden bei einer Wirbelschicht -Lufttrocknung erzielt.

Die gesamte Anlage kann mit herkömmlichen Reinigern durch entsprechendes Befüllen und Abpumpen der Lösungen gereinigt und desinfiziert werden.



## Patentansprüche

1. Verfahren und Anlage zur Herstellung von Mikrokapseln zur Immobilisierung von chemischen Wirkstoffen, Proteinen, lebenden Zellen und/oder Mikroorganismen im großtechnischen Maßstab

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
das zu verkapselnde Material in einer mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit gelöst, suspendiert oder emulgiert wird und in dieser Form aus einem Mischbehälter in einen Reaktor befördert wird, wo daraus in einem Koazervat-Prozess Kugeln gebildet werden, die das Material einschließen und die ihrerseits anschließend im gleichen und/oder einem anderen Gefäß durch wiederholtes Umspülen mit entsprechenden Reagenzien, die aus unterschiedlichen Vorratsbehältern zugeführt werden, beschichtet werden können.

2. Verfahren nach Anspruch 1

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
es mehrere oder alle der folgenden Schritte umfasst, die auch mehrmals wiederholt werden können:

- Lösen, Suspendieren oder Emulgieren des zu verkapselnden Materials in einem mit Wasser nicht mischbarem flüssigen Grundstoff
- Befördern dieser Grundstoff Suspension, Emulsion oder Lösung in ein Reaktionsgefäß
- Emulgieren dieser Suspension, Emulsion oder Lösung bei erhöhter Temperatur in einem weiteren Flüssigkeitsgemisch das beispielsweise Gelatine, Wasser und Glycerin enthält
- Zudosieren einer Umhüllungslösung beispielsweise Na-Alginat zu der neuen Emulsion
- Absenken der Temperatur der neuen Gemisches
- Zudosieren eines Reagenzes beispielsweise Calciumchlorid, das die Umhüllungslösung (z. B. Alginat) fällen
- Füllen der Tropfen
- Spülen und Suspendieren der durch Fällung entstandenen Kügelchen in einer Waschflüssigkeit
- Umspülen der Kügelchen mit einer polykationischen Polymerlösung und Aus-

- bilden einer kationischen Ladung auf der Kugeloberfläche
- Waschen der Kügelchen mit einer Waschflüssigkeit
  - Waschen der Kügelchen mit einer Detergenzlösung
  - Umspülen der Kügelchen mit einer polyanionischen Polymerlösung und Ausbilden einer anionischen Ladung auf der Kugeloberfläche
  - Spülen und Suspendieren der durch Fällung entstandenen Kügelchen in einer Waschflüssigkeit
  - Abtrennen der Kügelchen aus dem umgebenden flüssigen Medium
  - Trocknen der Kügelchen.

**3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2**

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
der Grundstoff ein Fett oder ein Öl ist.

**4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3**

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
die zu verkapselnde Material/Grundstoff- Suspension, Emulsion oder Lösung  
durch ein mechanisches Hilfsmittel vorzugsweise eine Förderschnecke oder  
eine Pumpe in ein Reaktionsgefäß befördert wird.

**5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4**

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
die zu verkapselnde Material / Grundstoff- Suspension, Emulsion oder Lösung  
pneumatisch in ein Reaktionsgefäß befördert wird.

**6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5**

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
die Tropfen in der mit Wasser nicht mischbaren Phase das zu immobilisierende  
Material enthalten.

7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
die Tropfen durch Fällung mit Umhüllungsreagens überzogen werden.

8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
dieses Umhüllungsreagens ein Alginat-Salz ist.

9. Verfahren nach Anspruch 1 bis 8

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
die umhüllten Tropfen in den Reaktionslösungen in Schwebe gehalten werden.

10. Verfahren nach Anspruch 1 bis 9

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
die umhüllten Tropfen in den Reaktionslösungen durch Rühren in Schwebe gehalten werden.

11. Verfahren nach Anspruch 1 bis 10

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
die umhüllten Tropfen in den Reaktionslösungen durch die Fließgeschwindigkeit des umgebenden Mediums in Schwebe gehalten werden.

12. Verfahren nach Anspruch 1 bis 11

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
die umhüllten Tropfen durch Umspülen mit geeigneten Polymerlösungen beschichtet werden.

13. Verfahren nach Anspruch 1 bis 12

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a s s  
die umhüllten Tropfen während des Beschichtens in Schwebe gehalten werden.

**14. Verfahren nach Anspruch 1 bis 13**

**d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,** dass die umhüllten Tropfen während des Beschichtens durch Rühren in Schwebelage gehalten werden.

**15. Verfahren nach Anspruch 1 bis 14**

**d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,** dass die umhüllten Tropfen während des Beschichtens durch die Fließgeschwindigkeit des umgebenden Mediums in Schwebelage gehalten werden.

**16. Verfahren nach Anspruch 1 bis 15**

**d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,** dass die beschichteten Kügelchen eine Hülle aufweisen, die den Kern und somit das verkapselte Material vollständig umschließt.

**17. Verfahren nach Anspruch 1 bis 16**

**d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,** dass die Hülle der beschichteten Kügelchen aus einer oder mehrerer radial angeordneten Schichten besteht.

**18. Verfahren nach Anspruch 1 bis 17**

**d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,** dass Schichten der Hülle Bereiche unterschiedlicher Dichte sein können.

**19. Verfahren nach Anspruch 1 bis 18**

**d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,** dass die beschichteten Kügelchen ungetrocknet, also feucht gelagert und verwendet werden können.

**20. Verfahren nach Anspruch 1 bis 19**

**d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,** dass die beschichteten Kügelchen gefriergetrocknet werden können.

**21. Verfahren nach Anspruch 1 bis 20**

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass  
die beschichteten Kügelchen luftgetrocknet werden können.

**22. Verfahren nach Anspruch 1 bis 21**

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass  
zum Füllen und/oder Beschichten eingesetzten Lösungen entweder als Konzen-  
trate oder gebrauchsfertig, in verdünnter Form verwendet werden.

**23. Anlage nach Anspruch 1, die nach einem Verfahren nach Anspruch 1 bis 22  
arbeitet,**

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass  
sie mehrere der folgenden Hauptkomponenten aufweist:

- Misch-/Emulgierbehälter für den mit Wasser nicht mischbaren Grundstoff und  
das zu immobilisierende Material (EG)
- Mischbehälter für die Reaktionslösungen (WG)
- Vorratsbehälter für das Fällreagens (FB)
- Vorratsbehälter für ein Umhüllungsreagens (A)
- Vorratsbehälter für eine Waschlösung vorzugsweise Detergenz (E)
- Vorratsbehälter für die Beschichtungspolymere (PK1, PK2, PA1, PA2, PA3)
- Reaktions- Emulgiergefäß für die Herstellung der Partikel (FR)
- Reaktionsgefäß für die Beschichtung und Abtrennung der umhüllten Partikel  
(BTR)
- Vorrichtung zum Trocknen der beschichteten Kügelchen
- Wärmetauscher zum Temperieren der Reaktionsgefäße (WT1, WT2,)
- Pumpen (P1, P2, P3, P4) und Ventile (V1, V2,...) zum Befüllen und Entleeren  
der Reaktionsgefäße, sowie Kugelhähne (KH1, KH2, KH)
- Pneumatische Ventile und Komponenten
- Heiz-/Kältethermostate.

**24. Anlage nach Anspruch 23**

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass  
sie gemäß Fig. 1 arbeitet und/oder ihre Komponenten gemäß Fig. 1 angeordnet  
und/oder miteinander verbunden sind.



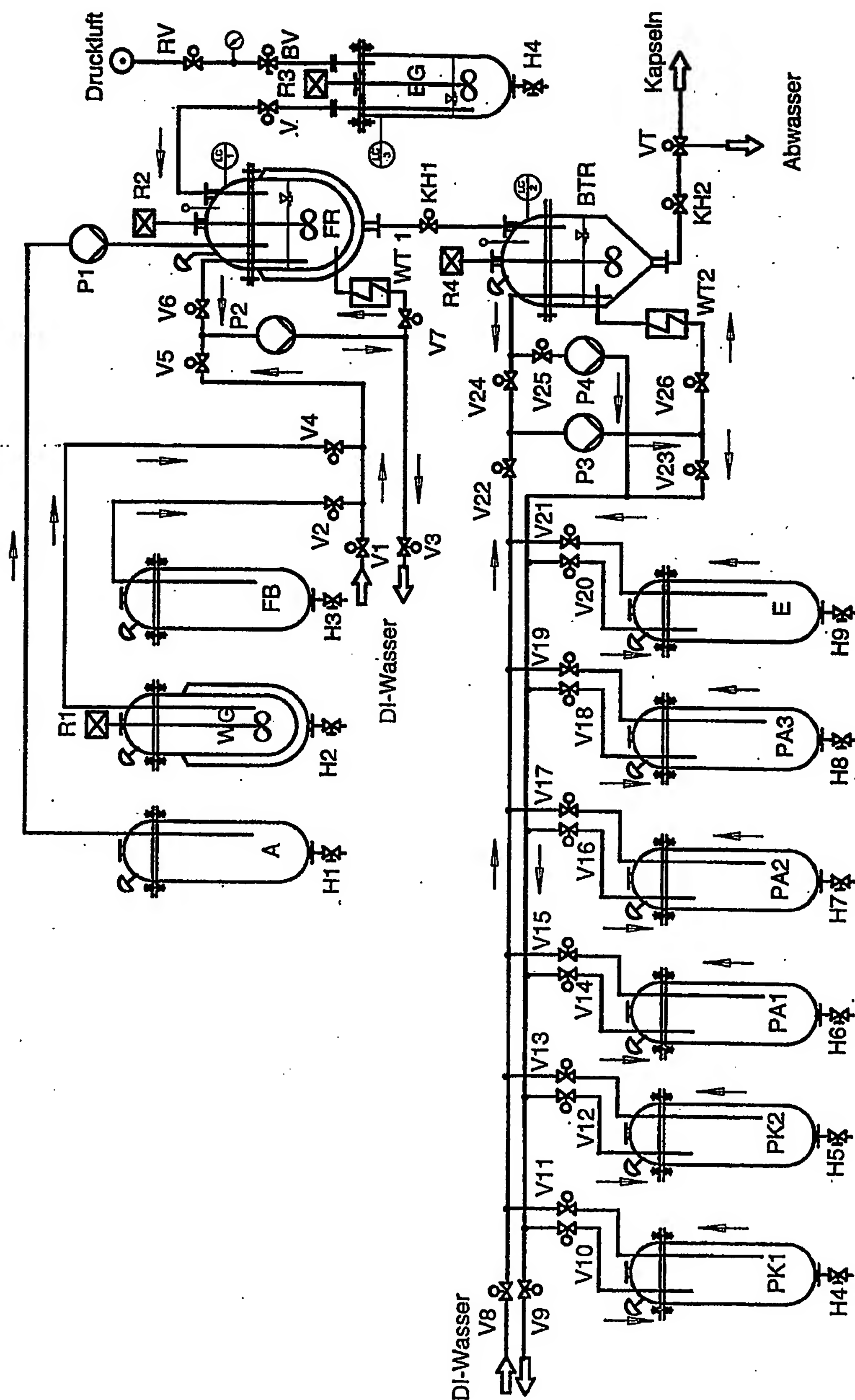


Fig. 1

BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/002324

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 B01J13/08 B01J13/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/83099 A (POMMERSHEIM, RAINER) 8 November 2001 (2001-11-08)	23, 24
A	claims 6, 10, 26; figures 1-3	1-22
A	WO 2004/016234 A (QUEST INTERNATIONAL B.V; NESS, JEREMY, NICHOLAS; MCNAMEE, JOHN) 26 February 2004 (2004-02-26) examples 8-11	1-24
A	WO 03/031192 A (APPLETON PAPERS INC) 17 April 2003 (2003-04-17) page 33, line 4 - page 35, line 16; example 587	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 June 2005

Date of mailing of the international search report

16/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Willsher, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002324

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0183099	A	08-11-2001	AU 6898001 A	12-11-2001
			CA 2408025 A1	08-11-2001
			WO 0183099 A1	08-11-2001
			EP 1292385 A1	19-03-2003
			US 2004017018 A1	29-01-2004
WO 2004016234	A	26-02-2004	EP 1393706 A1	03-03-2004
			AU 2003251377 A1	03-03-2004
			BR 0305777 A	05-10-2004
			EP 1534216 A1	01-06-2005
			WO 2004016234 A1	26-02-2004
WO 03031192	A	17-04-2003	US 6544926 B1	08-04-2003
			CA 2447002 A1	17-04-2003
			EP 1441911 A2	04-08-2004
			JP 2005505443 T	24-02-2005
			WO 03031192 A2	17-04-2003

## INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/002324

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B01J13/08 B01J13/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/83099 A (POMMERSHEIM, RAINER) 8. November 2001 (2001-11-08)	23, 24
A	Ansprüche 6, 10, 26; Abbildungen 1-3 -----	1-22
A	WO 2004/016234 A (QUEST INTERNATIONAL B.V; NESS, JEREMY, NICHOLAS; MCNAMEE, JOHN) 26. Februar 2004 (2004-02-26) Beispiele 8-11 -----	1-24
A	WO 03/031192 A (APPLETON PAPERS INC) 17. April 2003 (2003-04-17) Seite 33, Zeile 4 - Seite 35, Zeile 16; Beispiel 587 -----	1-24



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Juni 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/06/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Willsher, C

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/002324

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0183099	A	08-11-2001	AU 6898001 A 12-11-2001
		CA 2408025 A1 08-11-2001	
		WO 0183099 A1 08-11-2001	
		EP 1292385 A1 19-03-2003	
		US 2004017018 A1 29-01-2004	
WO 2004016234	A	26-02-2004	EP 1393706 A1 03-03-2004
		AU 2003251377 A1 03-03-2004	
		BR 0305777 A 05-10-2004	
		EP 1534216 A1 01-06-2005	
		WO 2004016234 A1 26-02-2004	
WO 03031192	A	17-04-2003	US 6544926 B1 08-04-2003
		CA 2447002 A1 17-04-2003	
		EP 1441911 A2 04-08-2004	
		JP 2005505443 T 24-02-2005	
		WO 03031192 A2 17-04-2003	